

The Annexin Code : revealing cardiovascular disease

Citation for published version (APA):

Kietselaer, B. L. J. H. (2008). *The Annexin Code : revealing cardiovascular disease*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20080619bk>

Document status and date:

Published: 01/01/2008

DOI:

[10.26481/dis.20080619bk](https://doi.org/10.26481/dis.20080619bk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

THE ANNEXIN CODE: REVEALING CARDIOVASCULAR DISEASE

Ondanks de vorderingen in medische kennis en technologie, blijven cardiovasculaire ziekten de meest belangrijke oorzaak voor mortaliteit en morbiditeit in de westerse wereld. Een groot gedeelte van de patiënten komen pas onder de aandacht van de medische wereld nadat een cardiovasculaire ziekte al uitgebreide schade heeft aangericht. Dit is het geval bij patiënten die zich presenteren met een myocardinfarct of in een laat stadium van hartfalen. In het verleden werden dergelijke casus geaccepteerd als een natuurlijke en niet te voorkomen manifestatie van cardiovasculair lijden. Tegenwoordig is duidelijk dat vele van deze patiënten al subklinische ziekte hebben. De meeste van deze mensen hebben één of meer klassieke of nieuwe risicofactoren. Risicofactoren kunnen hoog risicopatiënten identificeren, en bloedonderzoek kan eventueel nog iets bijdragen aan verdere risicostratificatie. Echter, deze manier van risicostratificatie kan de timing van cardiovasculaire events zoals een hart- of herseninfarct niet voorspellen.

Cardiovasculaire events zoals hartfalen, hart- en herseninfarcten worden voorafgegaan door specifieke biologische veranderingen. Moleculaire beeldvorming is een nieuwe beeldvormende techniek welke in staat is dergelijke subklinische biologische veranderingen waar te nemen. Artsen willen weefselschade en achteruitgang in functioneren bij patiënten voorkomen. Daarom is er een vraag naar technologie die zulke biologische veranderingen detecteert. Deze promotie focust op het gebruik van gelabeld Annexine A5 voor de detectie van PS expressie in patiënten. PS expressie wordt gezien bij geprogrammeerde celdood en macrofaag- en plaatjesactivatie. De onderzoekshypothese van dit proefschrift is dat detectie van PS expressie helpt bij identificatie van hoogrisico patiënten.

Dit proefschrift toont dat PS expressie detectie mogelijk is bij patiënten met een gedilateerde cardiomyopathie (DCM). PS expressie is in dit geval een teken van apoptose. Het is in eerdere studies aangetoond dat apoptose in een belangrijke mate bijdraagt aan achteruitgang van de functie van het hart bij patiënten met een gedilateerde cardiomyopathie. Voor die eerdere studies was het echter steeds nodig bipten te nemen van de hartspier. In dit proefschrift laten we zien dat door middel van Annexine A5 scans non-invasief PS expressie aangetoond kan worden bij patiënten met DCM. De scan lijkt eveneens een voorspellende waarde te hebben: bij patiënten met een positieve Annexine A5 scan werd de cardiale

functie slechter, en nam de algehele conditie af. De cardiale functie en conditie bleef stabiel bij mensen met een negatieve scan.

Daarnaast werd de Annexine scan gebruikt voor detectie van ontsteking. Bij patiënten met de verdenking op een bacteriële ontsteking van het hart, endocarditis genaamd, is het belangrijk snel een diagnose te hebben. Als behandeling te laat gestart wordt kan een endocarditis veel schade aan de hartspier en -kleppen aanrichten, welke vaak maar moeizaam te herstellen is. Hoofdstuk 3 laat zien dat Annexine scans endocarditis kunnen detecteren voordat bloedkweken positief worden, en zo kan helpen in de vroege diagnostiek van endocarditis.

Ontsteking, celdood en plaatjesactivatie worden allemaal gezien bij “slagaderverkalking”, of atherosclerose. Acute ziekten van hart en bloedvaten zoals infarcten worden vaak niet veroorzaakt door langzaam progressieve vernauwing van een bloedvat, maar door vorming van een stolsel dat een bloedvat afsluit. De plaatsen waar zulk een stolsel ontstaat worden wel “kwetsbare plaques” genoemd. In hoofdstuk 4 laten we zien dat Annexine scans gebruikt kunnen worden voor aantonen van kwetsbare atherosclerotische plaques bij patiënten met een TIA (“lichte beroerte”). Het is de hoop dat dergelijke scans hersen- en hartinfarcten kunnen zien aankomen, zodat ze in de toekomst voorkomen kunnen worden.

Tenslotte laat dit proefschrift zien dat Annexine scans gebruikt kunnen worden bij patiënten met een massa in het hart. Omdat er geen bipten van een intracardiale massa genomen kunnen worden, is vaak onduidelijk of het om een goed- of kwaadaardig gezwel gaat. Patiënten met een positieve scan hadden ofwel een maligne tumor, ofwel actieve endocarditis of een vers trombus. Patiënten met een negatieve scan hadden een goedaardig gezwel. 5 Jaar follow-up liet zien dat patiënten met een negatieve scan een uitstekende prognose hadden.

Deze data laten zien dat moleculaire beeldvorming biologische veranderingen kan detecteren welke voorafgaan aan klinische ziekten. Waarschijnlijk kunnen hoog-risico patiënten geïdentificeerd worden, gebruik makend van met moleculaire beeldvorming. Een dergelijke patiënt kan dan agressiever behandeld worden met conventionele of nieuwe technieken. Daarnaast kan moleculaire imaging gebruikt worden om het succes van dergelijke behandeling te evalueren. Het doel is dat met inzichten verkregen door moleculaire imaging vroege, geïndividualiseerde behandeling van patiënten verwezenlijkt kan worden.